

بررسی درصد فراوانی کارسینوم کیسه صفرا در اعمال کله‌سیستکتومی انجام شده در

بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) از سال ۱۳۷۲ الی ۱۳۸۱

چکیده

زمینه و هدف: کارسینوم کیسه صفرا، ۲-۴٪ از بدخیمی‌های گوارشی را تشکیل می‌دهد. تقریباً ۱-۲٪ از بیمارانی که تحت جراحی مجاری صفراوی قرار می‌گیرند، دچار کارسینوم کیسه صفرا هستند. میزان بروز این سرطان در خانم‌ها ۳ تا ۴ برابر بروز آن در مردان می‌باشد. ۷۰-۹۰٪ از بیماران مبتلا به کارسینوم کیسه صفرا، دچار سنگهای صفراوی هستند. روش بررسی: این مطالعه گذشته‌نگر (Retrospective) به صورت مشاهده‌ای - مقطعی (Observational-Cross sectional) انجام گرفته است. جمع‌آوری اطلاعات به روش سرشماری انجام گرفت. استاندارد طلایی تشخیص سرطان کیسه صفرا، گزارش پاتولوژی بعد از عمل موجود در پرونده بیماران در نظر گرفته شد. برای مرحله‌بندی تومورها از روش Novium staging استفاده شد. یافته‌ها: در این مطالعه ۶۷۷ مورد عمل کله‌سیستکتومی دارای گزارش پاتولوژی مورد بررسی قرار گرفت. از میان تمام کله‌سیستکتومی‌های انجام شده، ۱۴ مورد (۲/۰۶٪) سرطان کیسه صفرا وجود داشت. متوسط گروه سنی در دهه ۶۰-۷۰ سال بوده است. از ۱۴ مورد کانسر کیسه صفرا، ۸۵/۷۱٪ از نوع آدنوکارسینوما، ۷/۱۴٪ آدنوآکانتوما و ۷/۱۴٪ فیبروسارکوما بود. ۵۷/۱۴٪ از کانسرهای فوق در Stage V، ۷/۱۴٪ در Stage IV و ۳۵/۷۱٪ در Stage III بودند. نتیجه‌گیری: میزان شیوع کارسینوم کیسه صفرا در اعمال جراحی کله‌سیستکتومی برابر ۲/۰۶٪ بدست آمد و شایع‌ترین نوع، آدنوکارسینوم با شیوعی مشابه آمارهای دیگر بود. اما در این مطالعه، دو نوع نادر آدنوآکانتوما و فیبروسارکوما نیز دیده شدند. تمامی تومورها در زمان جراحی در مراحل پیشرفته قرار داشتند و از Stage III به بالا بودند. به هر حال تشخیص، قبل از عمل جراحی بسیار مشکل است مگر اینکه پزشک در تمام بیماران مبتلا به مشکلات دستگاه صفراوی به فکر چنین بیماری باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱- کارسینوم کیسه صفرا ۲- سنگ کیسه صفرا ۳- کله‌سیستکتومی

*دکتر داریوش راوری I

دکتر لیلا کاظمینی II

دکتر مریم فخرالدینی II

دکتر الهام رخصت‌یزدی II

تاریخ دریافت: ۸۴/۴/۲۱، تاریخ پذیرش: ۸۴/۹/۱۹

مقدمه

کارسینوم کیسه صفرا، ۲-۴٪ از بدخیمی‌های گوارشی را تشکیل می‌دهد. میزان بروز آن در کالبد شکافی‌های اتفاقی تقریباً ۰/۴٪ است^(۱) و حدود ۵٪ از تمام سرطان‌های کشف شده در کالبد شکافی را شامل می‌شود.^(۲ و ۳)

تقریباً ۱-۲٪ از بیمارانی که تحت جراحی مجاری صفراوی قرار می‌گیرند، دچار کارسینوم کیسه صفرا هستند.^(۳-۱) ۹۰٪ از کسانی که به سرطان کیسه صفرا مبتلا می‌گردند، در سنین ۵۰ سال یا بیش‌تر قرار دارند.^(۴-۶) میزان بروز این

(I) استادیار و متخصص جراحی عمومی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

(II) پزشک عمومی.

سرطان در خانم‌ها ۳ تا ۴ برابر بروز آن در مردان می‌باشد. در حالی که استعداد مردان برای ابتلا به سرطان مجاری صفراوی بیش‌تر است.^(۸ و ۷)

۹۰-۷۰٪ از بیماران مبتلا به کارسینوم کیسه صفرا، دچار سنگهای صفراوی هستند اما پاتوژنز آن معلوم نیست.^(۹ و ۲) در بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفرا بزرگ‌تر از ۳ سانتی‌متر در مقایسه با کسانی که سنگ کیسه صفرا کوچک‌تر از ۱ سانتی‌متر دارند، احتمال بروز سرطان کیسه صفرا ۱۰ برابر بیش‌تر است.^(۹ و ۲) نواحی دیسپلازی در مجاورت سنگهای بزرگ‌تر از ۲/۵ سانتی‌متر و در آدنوم‌ها مشاهده شده است. کارسینوم کیسه صفرا نیز ارتباطی با ضایعات پولیپوید دارد^(۱)، اما در برخی گزارشات دیگر هیچ‌گونه ارتباطی گزارش نشده است.^(۱۰ و ۲) تغییرات بدخیمی در ضایعات پولیپوید بزرگ‌تر از ۱۰ میلی‌متر، شایع‌تر هستند.^(۱، ۲، ۴ و ۵)

کیسه صفرا کلسیفیه چینی با میزان بروز ۲۰ درصدی کارسینوم کیسه صفرا همراه است.^(۱) وجود فیستول کله‌سیستوانتریک با احتمال بروز ۱۵٪ کارسینوم کیسه صفرا در مدت ۱۶ سال بعد از تشخیص همراه است.^(۲ و ۳) تقریباً ۸۲-۸۰٪ تومورهای کیسه صفرا را آدنوکارسینوم‌ها (۷۵٪ از نوع سروز، ۱۵٪ از نوع پولیپوید و ۱۰٪ از نوع موکویید) تشکیل می‌دهند. کارسینوم متمایز نشده (undifferentiated) ۷٪، کارسینوم سنگفرشی ۳٪، آدنوآکانتوم ۱٪ و ملانوم، فیبروسارکوم و انواع دیگر بندرت دیده می‌شوند.^(۲ و ۱)

علائم و نشانه‌های کارسینوم کیسه صفرا معمولاً از کله‌سیستیت و کله‌لیتیا قابل افتراق نیستند.^(۱۱ و ۱۲) این علائم عبارتند از: احساس ناراحتی در شکم، درد ربع راست فوقانی شکم (۶۶٪)، کاهش وزن (۵۹٪)، زردی (۵۱٪)، بی‌اشتهایی (۴۰٪)، تهوع و استفراغ. در ۲٪ از افرادی که تظاهرات بالینی دارند، توده قابل لمس یافت می‌شود.^(۱، ۲، ۱۳ و ۱۴)

یافته‌های آزمایشگاهی، تشخیص دهنده نیستند.^(۱۲ و ۱۱) با استفاده از سی‌تی‌اسکن، حدود ۲ بیماران ممکن است بدرستی تشخیص داده شوند.^(۱۵ و ۲) حدود ۷۲-۳۶٪ از بیماران با استفاده از سی‌تی‌اسکن و اولتراسونوگرافی

بدرستی تشخیص داده می‌شوند.^(۱۶ و ۲)

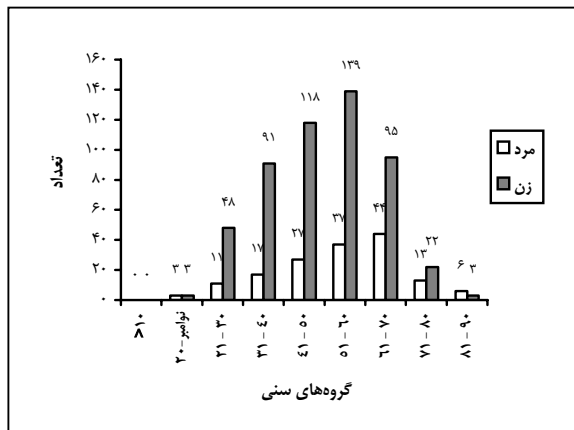
درباره نحوه درمان این بیماران توافق عمومی وجود ندارد. کسانی که تومورشان در مرحله اول است، قابلیت درمان با یک کله‌سیستکتومی ساده را دارند ولی کسانی که تومورشان در مراحل دیگری باشد، باید با یک کله‌سیستکتومی وسیع درمان شوند.^(۱۱ و ۱۹-۱۷)

بعضی از محققین گزارش نموده‌اند که پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی کمکی، بقا را افزایش می‌دهد. در بررسی‌های جمعیت‌های بزرگ، میزان بقای ۵ ساله، ۵٪ گزارش شده است. اکثریت افرادی که زنده می‌مانند، گروهی هستند که تومورشان به صورت اتفاقی کشف شده است.^(۱) در حدود ۸۸٪ از بیماران در عرض یک سال از زمان تشخیص، می‌میرند و تنها ۴٪ از افراد بعد از ۵ سال زنده می‌مانند.^(۱۶ و ۲) بیمارانی که سرطان آنها در مرحله اول (Stage I) می‌باشد، دارای بقای ۵ ساله ۱۰۰٪ هستند و تغییر مرحله بیماری به مرحله دو (Stage II) این احتمال را به ۶۵٪ می‌رساند و در مراحل بعدی این احتمال بشدت افت می‌کند.^(۲ و ۲۰) بدین ترتیب تشخیص زودتر و در مراحل ابتدایی‌تر این بیماری، می‌تواند در امر درمان و افزایش طول عمر بیماران بسیار مؤثر باشد.^(۲، ۱۱، ۱۷ و ۱۸)

با توجه به این که تشخیص قبل از عمل جراحی کارسینوم کیسه صفرا بسیار مشکل است، در این مطالعه سعی شده است تا با بررسی درصد فراوانی کارسینوم کیسه صفرا در اعمال کله سیستکتومی انجام شده در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) از سال ۱۳۷۲ الی ۱۳۸۱، توجه پزشکان به احتمال وجود کارسینوم کیسه صفرا در کلیه بیماران دارای مشکلات گوارشی معطوف شود.

روش بررسی

این مطالعه گذشته‌نگر (Retrospective) به صورت مشاهده‌ای - مقطعی (Observational-Cross sectional) انجام گرفته است. جهت جمع‌آوری اطلاعات، پرونده کلیه بیمارانی که از ابتدای سال ۱۳۷۲ تا انتهای سال ۱۳۸۱ در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تحت عمل کله‌سیستکتومی قرار



نمودار شماره ۱- فراوانی بیماران دارای عمل کله‌سیستکتومی در دهه‌های سنی مختلف در بیماران بستری در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، ۸۱-۱۳۷۲.

از میان تمام کله سیستکتومی‌های انجام شده، ۱۴ مورد (۲/۰۶٪) سرطان کیسه صفرا وجود داشت که ۸ نفر (۵۷/۱۴٪)، مونث و ۶ نفر (۴۲/۸۵٪)، مذکر بودند. بدین ترتیب شیوع کانسره‌های کیسه صفرا در اعمال کله‌سیستکتومی در مردها، ۳/۷٪ و در زنان، ۱/۵٪ بوده است. متوسط گروه سنی در هر دو گروه، دهه ۶۰-۷۰ سال بوده است.

در مردها تقریباً از ۲ ماه تا ۲ سال قبل از تشخیص، علایم دل درد وجود داشت، در حالی‌که زنها از ۴ روز تا ۳/۵ سال قبل از تشخیص، علایم دل درد را ذکر کرده‌اند. تنها یک مورد از خانم‌ها درد سمت راست شکم را از حدود ۱۰ سال پیش از تشخیص ذکر کرده است.

علایم بالینی افراد مورد بررسی به ترتیب شامل موارد زیر بود:

درد در ۱۲ مورد (۸۵٪)، حساسیت در لمس در ۱۰ مورد (۷۱/۴۲٪)، تهوع و استفراغ در ۸ مورد (۵۷/۱۴٪) و زردی در ۶ مورد (۴۲/۸۵٪) وجود داشته است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- درصد فراوانی علایم بالینی بیماران مبتلا به کارسینوم کیسه صفرا که در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی سالهای ۸۱-۱۳۷۲ تحت عمل کله‌سیستکتومی قرار گرفته‌اند.

| علامت | تعداد موارد | درصد | علامت | تعداد موارد | درصد |
|----------------|-------------|--------|---------------|-------------|--------|
| درد | ۱۲ | ۸۵/۷۱٪ | حساسیت در لمس | ۱۰ | ۷۱/۴۲٪ |
| تهوع و استفراغ | ۸ | ۵۷/۱۴٪ | زردی | ۶ | ۴۲/۸۵٪ |
| تب | ۵ | ۳۵/۷۱٪ | بی‌اشتهایی | ۵ | ۳۵/۷۱٪ |
| مورفی مثبت | ۵ | ۳۵/۷۱٪ | هیپاتومگالی | ۴ | ۲۸/۵۷٪ |
| خارش | ۳ | ۲۱/۴۲٪ | توده شکمی | ۲ | ۱۴/۲۸٪ |
| کاهش وزن | ۲ | ۱۴/۲۸٪ | خونریزی | ۱ | ۷/۱۴٪ |

گرفته بودند، به روش سرشماری مورد بررسی قرار گرفت. استاندارد طلایی تشخیص سرطان کیسه صفرا، گزارش پاتولوژی بعد از عمل موجود در داخل پرونده بیماران در نظر گرفته شد. کسانی که گزارش پاتولوژی نداشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. در مجموع، ۶۷۷ کله‌سیستکتومی انجام شده بود که ۱۴ مورد سرطان کیسه صفرا وجود داشت. برای مرحله‌بندی تومورها از روش Novium staging استفاده شد که به شرح زیر می‌باشد:

Stage I: تومور محدود به مخاط است.
Stage II: تومور به مخاط و زیر مخاط محدود می‌باشد.

Stage III: تومور تمام لایه‌های کیسه صفرا را درگیر کرده است.

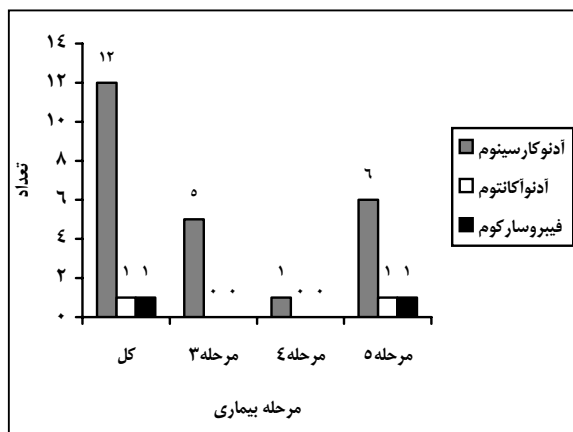
Stage IV: تومور تمام لایه‌های کیسه صفرا و غدد لنفاوی را درگیر ساخته است.

Stage V: تومور به اعضاء مجاور انتشار یافته است.
اطلاعات بدست آمده در انتها توسط نرم‌افزار SPSS مورد آنالیز توصیفی قرار گرفت. در ضمن در تمام مراحل مطالعه، اصول عهدنامه هلسینکی رعایت گردیده است.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۷۷ مورد عمل کله‌سیستکتومی دارای گزارش پاتولوژی مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد، ۵۱۹ نفر زن و ۱۵۸ نفر مرد بودند. حداکثر شیوع سنی در خانم‌ها ۶۰-۵۰ سالگی و در آقایان ۷۰-۶۰ سالگی بود که در کل نیز حداکثر شیوع سنی در هر دو جنس ۶۰-۵۰ سالگی بدست آمد (نمودار شماره ۱).

و یک مورد (۷/۱۴٪) نوع فیبروسارکوما بود. ۸ مورد (۵۷/۱۴٪) از کانسره‌های فوق در Stage V، یک مورد (۷/۱۴٪) در Stage IV و ۵ مورد (۳۵/۷۱٪) در Stage III بودند (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲- فراوانی مرحله کانسر کیسه صفرا در بیماران دارای عمل کله سیستکتومی بستری در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، ۸۱-۱۳۷۲ (برحسب انواع کانسر)

یافته‌های پاراکلینیکی افراد مورد بررسی به ترتیب شامل موارد زیر بود:

افزایش آنزیم‌های کبدی (SGPT = Serum glutamic pyruvic transaminase) در ۷ مورد (۵۰٪)، افزایش بیلی‌روبین در ۴ مورد (۲۸/۵۷٪)، افزایش آلکالین فسفاتاز سرمی در ۴ مورد (۲۸/۵۷٪) و آنمی در ۲ مورد (۱۴/۲۸٪) رخ داده است (جدول شماره ۲).

در ۱۰ مورد (۷۱/۴۲٪) در سونوگرافی انجام شده سنگ، گزارش شده بود که در ۴ مورد (۲۸/۵۷٪) از گزارشات، شک به تومور وجود داشت. در ۳ مورد (۲۱/۴۲٪) نیز در CT Scan شک به تومور گزارش شده بود (جدول شماره ۲).

فراوانی تشخیص قبل از عمل جراحی بیماران فوق به ترتیب ۳ مورد (۲۱/۴۲٪) سنگ صفراوی، سرطان پانکراس، کله سیستیت حاد و مزمن هر کدام دو مورد (۱۴/۲۸٪) و... بود (جدول شماره ۳).

از ۱۴ مورد کانسر کیسه صفرا، ۱۲ مورد (۸۵/۷۱٪) از نوع آدنوکارسینوما، یک مورد (۷/۱۴٪) از نوع آدنوآکانتوما

جدول شماره ۲- درصد فراوانی یافته‌های پاراکلینیکی کارسینوم کیسه صفرا در بیمارانی که در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی سالهای ۸۱-۱۳۷۲ تحت عمل کله سیستکتومی قرار گرفته‌اند

| یافته پاراکلینیکی | تعداد موارد | درصد | یافته پاراکلینیکی | تعداد موارد | درصد |
|--------------------|-------------|--------|------------------------|-------------|--------|
| سنگ در سونوگرافی | ۱۰ | ۷۱/۴۲٪ | افزایش SGOT/SGPT | ۷ | ۵۰٪ |
| بیلی‌روبین > ۲ | ۴ | ۲۸/۵۷٪ | افزایش آلکالین فسفاتاز | ۴ | ۲۸/۵۷٪ |
| تومور در سونوگرافی | ۴ | ۲۸/۵۷٪ | تومور در رادیوگرافی | ۳ | ۲۱/۴۲٪ |
| کم‌خونی | ۲ | ۱۴/۲۸٪ | | | |

جدول شماره ۳- درصد فراوانی تشخیص قبل از عمل کله سیستکتومی، در بیماران مبتلا به کارسینوم کیسه صفرا که در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) در طی سالهای ۸۱-۱۳۷۲ تحت عمل کله سیستکتومی قرار گرفته‌اند.

| تشخیص قبل از عمل | تعداد موارد | درصد | یافته پاراکلینیکی | تعداد موارد | درصد |
|------------------|-------------|--------|-------------------|-------------|--------|
| سنگ صفراوی | ۳ | ۲۱/۴۲٪ | سرطان پانکراس | ۲ | ۱۴/۲۸٪ |
| کله سیستیت حاد | ۲ | ۱۴/۲۸٪ | کله سیستیت مزمن | ۲ | ۱۴/۲۸٪ |
| شکم حاد | ۱ | ۷/۱۴٪ | سرطان کیسه صفرا | ۱ | ۷/۱۴٪ |
| توده کبدی | ۱ | ۷/۱۴٪ | زردی انسدادی | ۱ | ۷/۱۴٪ |

*در یک مورد تشخیص قبل از عمل ثبت نشده بود.

بحث

در این مطالعه شیوع انجام عمل کله سیستکتومی در خانم‌ها نسبت به آقایان تقریباً ۳ به ۱ بود و حداکثر شیوع آن در مردان، یک دهه دیرتر از زنان بود که مشابه آمارهای نواحی دیگر جهان می‌باشد. میزان شیوع کارسینوم کیسه صفرا در اعمال جراحی کله سیستکتومی برابر ۲/۰۶٪ بدست آمد که تقریباً برابر آمارهای گزارش شده از نواحی دیگر (۱-۲٪) می‌باشد.^(۱، ۲) میزان شیوع کارسینوم کیسه صفرا در خانم‌ها برابر ۵۷/۱۴٪ و در آقایان ۴۲/۸۵٪ بود که نسبت به آمارهای جهانی که شیوع آن را در زنان ۳ تا ۴ برابر مردان گزارش کرده‌اند^(۲، ۷، ۸)، بسیار متفاوت می‌باشد. بدین ترتیب بررسی عوامل خطر این بیماری در مردان لازم به نظر می‌رسد. شایع‌ترین سن انجام کله سیستکتومی، ۵۰-۶۰ سال بدست آمد که نسبت به شایع‌ترین سن افراد مبتلا به کانسر کیسه صفرا (۶۰-۷۰ سال)، ۱۰ سال کمتر است. گزارشات قبلی نیز ۹۰٪ افراد مبتلا به کانسر کیسه صفرا را در سنین بالای ۵۰ سال ذکر کرده بودند.^(۲-۶، ۴)

از نظر علایم بالینی، درد در ۸۵/۱٪ موارد وجود داشت که از آمارهای گزارش شده (۶۶٪)^(۱، ۲)، بیش‌تر می‌باشد، زردی در ۴۲/۸۵٪ وجود داشت، که نسبت به آمار گزارش شده (۵۱٪)^(۱، ۲)، کمتر می‌باشد و بی‌اشتهایی در ۳۵/۷۱٪ وجود داشت که نسبت به گزارشات قبلی (۴۰٪)^(۱، ۲)، اختلاف کمی دارد. کاهش وزن در ۱۴/۲۸٪ وجود داشت که در مقابل ۵۹٪^(۱، ۲) بدست آمده در گزارشات دیگر کاملاً قابل توجه می‌باشد.

با توجه به نتایج فوق و اختلاف آنها با برخی گزارشات دیگر، به نظر می‌رسد که احتمالاً علت این اختلافات، کم بودن حجم نمونه باشد. در هر صورت با وجود اختلاف قابل توجه از نظر فراوانی کاهش وزن در این بیماران نسبت به آمارهای گزارش شده، نیاز به بررسی بیش‌تر وجود دارد. در مطالعه انجام شده به ترتیب افزایش ترانس آمینازها، بیلی‌روبین و در انتها آلکالین فسفاتاز شیوع بیش‌تری داشتند، در صورتی که انتظار می‌رفت شیوع افزایش آلکالین فسفاتاز از بقیه بیش‌تر باشد. با توجه به اینکه در ۲۸/۵۷٪ موارد، سونوگرافی

شک به تومور را گزارش کرده بود و در ۲۱/۴۲٪ موارد نیز در CT Scan انجام شده، شک به تومور گزارش شده بود، نسبت به آمار گزارش شده از کشورهای دیگر (۳۶-۷۲٪)^(۱، ۲، ۱۶) به میزان قابل توجهی توانایی کمتری را در گزارش موارد مشکوک نشان می‌دهد.

از نظر انواع کانسر کیسه صفرا در این مطالعه نیز شایع‌ترین نوع، آدنوکارسینوم با شیوعی مشابه آمارهای دیگر بود اما از نظر انواع تومورهای نادر، در این مطالعه دو نوع نادر آدنواکانتوما و فیبروسارکوما نیز دیده شدند که انتظار نمی‌رفت دیده شوند. بدین ترتیب برای بررسی شیوع انواع نادر این تومورها در ایرانی‌ها، پیشنهاد می‌گردد که بررسی جامع‌تر انجام گیرد.

تمامی تومورها در حین جراحی در مراحل پیشرفته قرار داشتند و از Stage III به بالا بودند که با توجه به متون معتبر پزشکی، پیش‌آگهی این بیماران بسیار ضعیف می‌باشد. از آنجایی که تشخیص قبل از عمل جراحی کارسینوم کیسه صفرا بسیار مشکل است، پزشکان می‌بایست در تمام بیماران مبتلا به مشکلات مجاری صفراوی به فکر این تشخیص نیز باشند.

نتیجه‌گیری

هر چند که شیوع کارسینوم کیسه صفرا کم است، اما با توجه به این موضوع که اکثر بیماران بررسی شده در این مطالعه، در مراحل پیشرفته بیماری بوده‌اند و پیش‌آگهی بسیار ضعیفی داشته‌اند و با توجه به سایر یافته‌های این مطالعه، پیشنهاد می‌گردد در کلیه بیماران مبتلا به مشکلات مجاری صفراوی در هر دو جنس بخصوص در سنین ۶۰ تا ۷۰ سالگی، کارسینوم کیسه صفرا در لیست تشخیص‌های افتراقی قرار داده شود.

فهرست منابع

- 1- Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA. Schwartz's principles of surgery. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, INC; 1999. p. 1437-67.
- 2- Hanks JB, Courtney MT. Sabiston's textbook of

- resection in patients with gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2003 Jan; 196(1): 82-8.
- 18- Puhalla H, Wild T, Bareck E, Pokomy H, Ploner M, Soliman T, et al. Long-term follow up of surgically treated gallbladder cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002 Dec; 28(8): 857-63.
- 19- Weiland ST, Mahvi DM, Niederhuber JE, Heisey DM, Chicks DS, Rikkers LF. Should suspected early gallbladder cancer be treated laparoscopically? *J Gastrointest Surg* 2002 Jan-Feb; 61(1): 50-7.
- 20- Hart J, Modan B. Factors affecting survival of patients with gallbladder neoplasms. *Arch Intern Med* 1972; 129: 931.
- surgery. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 1148-51.
- 3- Arminski TC. Primary carcinoma of the gallbladder: A collective review with the addition of twenty-five cases from the Grace Hospital, Detroit, Michigan. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 482.
- 4- Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: Diagnosis and indications for surgery. *Br J surg* 1992; 79: 227.
- 5- Yamaguchi K, Tsuneyoshi M. Subclinical gallbladder carcinoma. *Am J Surg* 1992; 163: 382.
- 6- Pirhler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929.
- 7- Boss LP, Lainer AP, Dohan PH, Bender TR. Cancers of the gallbladder and biliary tract in Alaskan natives: 1970-79. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 1005.
- 8- Diehl AK. Epidemiology of gallbladder cancer: A synthesis of recent data. *J Natl cancer Inst* 1980; 65: 1209.
- 9- Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983; 250: 2323.
- 10- Moerman CJ, Lagerwaard FJ, Bueno de Mesquita HB, Van Dalen A, Van Leeuwen MS, Schrover PA. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 482.
- 11- Shoup M, Fong Y. Surgical indications and extent of resection in gallbladder cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002 Oct; 11(4): 985-94.
- 12- Pandey M. Risk factors for gallbladder cancer: A reappraisal. *Eur J Cancer Prev* 2003 Feb; 12(1): 15-24.
- 13- Solan MJ, Jackson BT. Carcinoma of the gallbladder: A clinical appraisal and review of 57 cases. *Br J Surg* 1971; 58: 593.
- 14- Tanga MR, Ewing JB. Primary malignant tumors of the gallbladder: Report of 43 cases. *Surgery* 1970; 67: 418.
- 15- Y Itai, T Araki, K Yoshikawa, S Furui, N Yashiro, A Tasaka. Computed tomography of gallbladder carcinoma. *Radiology* 1980; 137: 713.
- 16- Ouchi K, Suzuki M, Saijo S, Ito K, Matsuno S. Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? *Surgery* 1993; 113: 324.
- 17- Behari A, Sikora SS, Waghlikar GD, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Long-term survival after extended

